Lane Medical Library

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur

Kenntnis der Wirkung

des

Stilbazolin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Friedrich Rahlff,

approb. Arzt aus Neuhof.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur

Kenntnis der Wirkung

des

Stilbazolin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Friedrich Rahlff,

approb. Arzt aus Neuhof.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 19.

Rectoratsjahr 1893/94.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt: Dr. **Völckers,**
z. Z. Decan.

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153319_0313

Schon im Jahre 1806 hatte Sertürner Mitteilung gemacht über die Darstellung und Eigenschaften des Morphin, ohne jedoch Beachtung zu finden. Erst im Jahre 1817 gelang es ihm, durch eine 2. Abhandlung, in der er seine Auffassung in bestimmter Form aussprach, Aufmerksamkeit zu erregen und nach Besiegung mancher Zweifel auch Anerkennung zu gewinnen. Damit gab er den Anstoss zur Untersuchung der damals gebräuchlichen stark wirkenden Drogen überhaupt. Die Frucht dieser Bemühungen war in den nächsten Jahrzehnten die Darstellung einiger weiterer Alkaloide des Opiums, ferner des Strychnin und Brucin, Veratrin, Chinin und Cinchonin, Coffein, Coniin, Nicotin, Atropin und anderer, auch heutzutage noch arzneilich gebrauchter Pflanzenbasen.

Zunächst beschäftigte man sich damit, die beste Art der Darstellung aufzufinden, die Eigenschaften der Basen, sowie ihrer Salze zu untersuchen, die Reinigung resp. die Trennung von Nebenalkaloiden auszuführen; dann fing man bald an, auch die Einwirkung chemischer Reagentien auf die Alkaloide zum Gegenstand der Untersuchung zu machen.

Eine in dieser Beziehung besonders wichtige Entdeckung machte Gerhardt[1]) im Jahre 1842, als es ihm gelang, aus dem Chinin und einigen anderen Alkaloiden durch Schmelzen mit Kali Chinolin abzuscheiden. Im Laufe der nächsten Jahrzehnte wurde hin und wieder durch analoge Untersuchungen dargethan, dass auch aus andern Pflanzenbasen ähnliche einfachere basische Produkte erhalten werden können. Man glaubte berechtigt zu sein, aus den Ergebnissen solcher Versuche Schlüsse auf die Constitution des betreffenden Pflanzenstoffes zu ziehen und weiter, Versuche anstellen zu können, um die betreffende Substanz künstlich aufzubauen.

[1]) Liebig's Annalen Bd. 42 und 44.

Ganz besonders waren Gegenstand solcher Untersuchungen die sauerstofffreien flüchtigen Pflanzenbasen, namentlich das Nicotin und Coniin; doch gelang es erst in der Neuzeit, aus den genannten Körpern Produkte einfacherer resp. bekannter Constitution darzustellen. Wiederholt und von verschiedenen Seiten war bereits festgestellt, dass aus dem Nicotin ein Pyridinderivat erhalten werden könne, aber erst im Jahre 1880 wurde durch unvollendet gebliebene Untersuchungen von Wischnegradsky [2]) wahrscheinlich gemacht, dass auch aus dem Coniin ein solches Derivat erhalten werden könne und dass mithin das Coniin selbst als ein Pyridin- resp. Piperidinderivat anzusehen sei.

Diese Anschauung erhielt ihre notwendige Stütze erst durch A. W. Hofmann [3]), der 1881 nachwies, dass die bis dahin für das Coniin angenommene Zusammensetzung nicht zutreffend sei; die von ihm neu aufgestellte Formel: $C_8 H_{17} N$ liess das Coniin als ein Homologes des Piperidin ($C_5 H_{11} N$) erkennen. Der letzte Zweifel an der Zugehörigkeit des Pflanzengiftes zu den Pyridin- resp. Piperidinkörpern wurde ebenfalls durch Hofmann [4]) beseitigt, dem es gelang, aus dem Coniin durch Destillation mit Zinkstaub Conyrin zu erhalten und dies in die bereits bekannte Picolinsäure, d. h. α-Pyridin-Carbonsäure überzuführen. Hofmann schloss damals seine Angaben also: »Hiernach wäre das Conyrin Ortho-Propyl-Pyridin, das Coniin Ortho-Propyl-Piperidin.«

Trotz dieser Erkenntnis stellten sich dem synthetischen Aufbau des Coniin erhebliche Schwierigkeiten in den Weg. Erst nach vielen Bemühungen gelang Ladenburg [5]) die künstliche Darstellung des Coniin, indem er dabei eine in der Chinolin-Reihe bereits mehrfach verwertete Reaction auf die Pyridin-Gruppe übertrug. Ladenburg erhielt zunächst durch Einwirkung von Paraldehyd auf α-Picolin (durch Condensation) eine kleine Menge von Allyl-Pyridin, das durch Reduction α-Propyl-Piperidin lieferte. Dieser Körper stimmte der Zusammensetzung nach vollkommen überein mit dem aus Pflanzen dargestellten Coniin; er wirkte auch bei Tieren genau in derselben Art und Stärke wie das Coniin; trotzdem unterschied er sich in bestimmten Punkten von

[2]) Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft 1880, S. 2316.
[3]) Ebenda 1881, S. 1765.
[4]) Ebenda 1884, S. 825.
[5]) Ebenda 1886, S. 440, S. 2579.

der natürlichen Base. Die genauere Untersuchung der künstlichen Substanz ergab, dass es eine Mischung von links und rechts drehendem α-Propyl-Piperidin war; das rechts drehende konnte in geeigneter Weise daraus isoliert werden und dieses stimmte nunmehr durchaus überein mit dem natürlichen Coniin. Damit war die vollkommene Synthese eines Alkaloides geglückt.

Inzwischen hatte man sich mehr und mehr davon überzeugt, dass eine grosse Zahl von sauerstoffhaltigen Pflanzengiften, deren Molekulargewicht bedeutend grösser ist als das des Coniin, ebenfalls zu dem Pyridin bezw. Piperidin in Beziehung ständen. Es lag nahe, Versuche in der Richtung auszuführen, um von den einfachsten Pyridinbasen ausgehend, komplizierter zusammengesetzte Körper zu erhalten und ihre verschiedenen Beziehungen zu den Pflanzenbasen zu untersuchen.

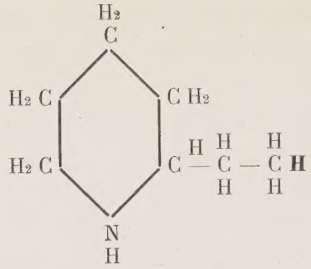
Auf Veranlassung von Ladenburg stellte H. Baurath[6]) im Jahre 1887 ein Pyridinderivat dar, indem er dabei, ähnlich wie Ladenburg bei der Coniin-Synthese, die Reactionsfähigkeit der Aldehyde auf α-Picolin verwertete. Benzaldehyd heranziehend erhielt er nach der Gleichung:

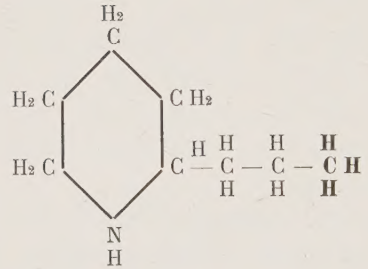
$$\underset{(\alpha\text{-Picolin})}{C_6 H_7 N} + \underset{(\text{Benzaldehyd})}{C_7 H_6 O} = H_2 O + C_{13} H_{11} N,$$

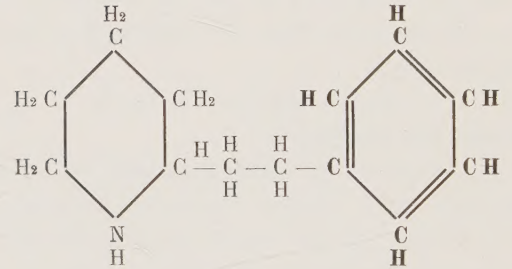
Benzyliden-Picolin, für das er, mit Rücksicht auf bestimmte Beziehungen zum Stilben, den Namen Stilbazol einführte. Aus diesem ungesättigten Körper konnte durch stufenweise Reduction zunächst eine Dihydrobase und dann das dazu gehörige Piperidinderivat dargestellt werden: für dieses wurde der Name α-Stilbazolin gebraucht. Die reine Substanz bildete eine in Wasser schwer lösliche, mit Alkohol, Äther, Benzol mischbare, mit Wasserdampf flüchtige, bei 288° siedende Flüssigkeit; sie riecht ausgesprochen piperidinartig, bläut bei Gegenwart von Wasser Lackmuspapier stark, liefert mit Säuren Salze, von denen das Chlorhydrat in feinen weissen Nadeln erhalten wurde.

Als α- oder Ortho-Derivat des Piperidin steht das Stilbazolin zu dem natürlich vorkommenden Coniin in Beziehung, die durch folgende Formelbilder veranschaulicht wird:

[6]) Ebenda 1887, S. 2719. 1888, S. 818. — Diss. Kiel 1888.

1)  : Äthylpiperidin,

2)  : Coniin,

3)  : Stilbazolin.

Die Basen 2 und 3 unterscheiden sich, wie man sieht, darin von einander, dass in der Seitenkette das Coniin da eine Methylgruppe trägt, wo bei dem Stilbazolin ein Benzolkern haftet; beide können als einfache Derivate des α-Äthyl-Piperidin aufgefasst werden, und zwar das Coniin als methyliertes, das Stilbazolin als phenyliertes Äthyl-Piperidin.

Mit Rücksicht auf diese Beziehungen wurde es als wünschenswert bezeichnet, darüber Aufschluss zu erhalten, ob und wie durch Ersetzen der Methylgruppe im Coniin durch die Phenylgruppe die Wirkung des Coniin geändert werde. Zu diesem Zwecke stellte Herr Dr. Baurath eine kleine Probe des Stilbazolin-Chlorhydrates zur Verfügung, mit der zunächst von Herrn Prof. Falck einige orientierende Versuche ausgeführt wurden. Eine genauere vergleichende Untersuchung, an der ich mich beteiligte, konnte erst

jetzt stattfinden, nachdem inzwischen in dem hiesigen Institut die entsprechenden Verhältnisse für das Coniin festgestellt worden waren.

Die zu den Einzelversuchen abgewogene Giftmenge wurde in Wasser gelöst den Tieren unter die Haut eingespritzt.

1. Versuche an weissen Mäusen.

In folgender Tabelle sind die wichtigsten Ergebnisse der jetzt angestellten, sowie der früher von Herrn Prof. Falck ausgeführten Versuche mitgeteilt.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Gabe in mg	Bemerkungen.
1	20,60	20	970,9	Lähmung, Krampf, Tod nach $1^1/_2$ m.
2	22,06	5	226,7	» » » » $4^3/_4$ m.
3	19,7	2	101,5	» » » » $16^3/_4$ m.
4	26,17	2,6	99,4	» » » » $13^1/_4$ m.
5	27,24	2,64	96,9	» » » » $10^1/_2$ m.
6	21,84	2,1	96,14	» » » » 16 m.
7	21,75	2,08	95,64	»
8	18,06	1,72	95,26	»
9	20,13	1,8	89,4	»
10	17,64	1,5	85,03	»
11	23,00	1,84	80	»
12	20,83	1,6	76,83	Lähmungsartige Schwäche.
13	27,70	2	72,2	»
14	23,41	1,5	64,08	»
15	20,10	1,2	59,71	» »
16	17,25	1	57,99	» »
17	18,25	1	54,79	» »
18	20,84	1,1	52,78	»
19	23,30	1,15	49,35	» » ?
20	22,36	1,05	46,95	Keine Wirkung.
21	18,26	0,8	43,81	» »
22	19,74	0,8	40,52	» »
23	22,9	0,8	34,94	» »

3. Versuch.

19,7 g schwere Maus.

1h 24m: Einspritzung von 2 mg Stilbazolinsalz.

1h 30m: 20 Atmungen in 5 Sec. Kopf gestützt.
35m: 16 » » 5 » Liegt dauernd langgestreckt.
37m: 17 » » 5 » Wird krampfig eine kurze Strecke vorwärts getrieben.
40m: 6 Atmungen in 5 Secunden. Fortdauernd krampfige Zuckungen, besonders der Beine, bei dem zur Seite liegenden Tier.
40½m: 3 Atmungen in 5 Sec. mit Maulaufreissen.
40¾m: Letzte Inspiration.

4. Versuch.

26,17 g schwere Maus.

12h 55m: Einspritzung von 2,6 mg Stilbazolinsalz.
1h 2m: 15 Atmungen in 5 Sec. Das Tier ist sehr unruhig. Kopf dauernd gestützt.
4½m: 13 Atmungen in 5 Sec. Hin und wieder krampfige Zuckungen.
7½m: 4 Atmungen in 10 Sec. mit weitem Maulöffnen und gleichzeitig erfolgenden Zuckungen der Beine.
8¼m: Letzte Inspiration.
11m: Herznadel zuckt noch.

5. Versuch.

27,244 g schwere Maus.

11h 42½m: Einspritzung von 2,64 mg Stilbazolinsalz.
51m: 17 Atmungen in 5 Sec. Schon längere Zeit liegt das Tier langgestreckt mit aufgestütztem Kopfe da, jetzt treten krampfartige Bewegungen der Beine, sowie des gesamten Körpers auf.
52m: 10 Atmungen in 10 Sec. mit Maulaufreissen. Aus dem Maule kommt eine kleine Menge Speichel, aus den Augen etwas Flüssigkeit. Hin und wieder Zuckungen.
53m: Letzte Inspiration. Tod.
55m: Herznadel zuckt noch.

6. Versuch.

21,843 g schwere Maus.

12h 12m: Einspritzung von 2,1 mg Stilbazolinsalz.

12h 16m: 17 Atmungen in 5 Sec. Liegt langgestreckt; Kopf gestützt.
19½m: Das Tier wird krampfig vorwärts geschoben.
21½m: 13 Atmungen in 5 Sec. Wieder starke krampfartige Bewegungen.
26m: 11 Atmungen in 5 Sec. Liegt im allgemeinen ruhig.
27m: 18 Atmungen in 15 Sec. Hin und wieder Zuckungen. Aus den Augen kommt eine kleine Menge Flüssigkeit.
27½m: 5 Atmungen in 15 Sec. mit Maulöffnen.
28m: Letzte Inspiration.
30m: Herznadel geht noch.

7. Versuch.

21,747 g schwere Maus.

10h 50½m: Einspritzung von 2,08 mg Stilbazolinsalz.
54m: 18 Atmungen in 5 Sec.
55m: Kopf mit dem Kinn gestützt.
11h 10m: 14 Atmungen in 5 Sec. Liegt langgestreckt, der Kopf halb zur Seite liegend.
12½m: 12 Atmungen in 5 Sec. Wird infolge krampfartiger Bewegungen hochgeschleudert.
13m: 10 Atmungen in 5 Sec.
15m: 12 » » 5 »
24m: 13 » » 5 » Liegt noch immer langgestreckt.
12h 18m: 16 Atmungen in 5 Sec. Sitzt ruhig; Kopf meist aufgestützt.

10. Versuch.

17,642 g schwere Maus.

10h 18m: Einspritzung von 1,5 mg Stilbazolinsalz.
19m: 22 Atmungen in 5 Sec.
21m: Liegt langgestreckt, Kinn dauernd gestützt.
24½m: 22 Atmungen in 5 Sec. Schiebt kriechend vorwärts.
36½m: 19 » » 5 »
43m: 14 » » 5 »
50m: 16 » » 5 »
59½m: 20 » » 5 »
11h 9½m: 21 » » 5 » Kinn nicht mehr dauernd gestützt; erholt sich wieder.

Aus unsern Versuchen hat sich ergeben, dass auch beim Stilbazolin die Art der Einwirkung wesentlich beeinflusst wird von der Höhe der Dosis. — Sehr kleine Gaben des Giftes lassen in dem Verhalten der Mäuse auffallende Änderungen, die zweifellos als Giftwirkung angesprochen werden müssten, nicht hervortreten. Erst bei Benutzung von etwas mehr als der halben Tötungsgabe stellt sich bei dem einige Zeit nach der Vergiftung ruhig dasitzenden Tiere ein Zeichen der Schwäche ein: der Kopf wird andauernd, wenn auch nur für einige Minuten, gestützt, während diese Haltung bei unvergifteten, zum Vergleich benutzten Mäusen nicht zu beobachten war. — Mit der Erhöhung der Giftgabe macht sich diese Einwirkung auf den Tierkörper deutlicher bemerkbar: bald nach der Einspritzung schwindet die normale Haltung des Tieres mehr und mehr, es sinkt sozusagen in sich zusammen und liegt schliesslich langgestreckt auf Bauch, Brust und Kinn auf. Gleichzeitig mit der Entwicklung dieser Symptome ist, wie aus dem Protokoll des 10. Versuches ebenfalls deutlich zu ersehen, die Atmungsthätigkeit betroffen: langsamer geworden. Im allgemeinen liegen die Tiere ruhig da, nur selten, meist auf äussere Anregung, bewegen sie sich kriechend oder doch jedenfalls schwerfällig vorwärts. Dieser Zustand der Giftwirkung dauert 5, 10, 15 Minuten und länger an, um dann allmählich wieder zu weichen: das Tier nimmt mehr und mehr die sitzende Haltung ein, später wird dann auch der Kopf wieder von der Unterlage entfernt und hochgehalten, die Atmung wird schneller und schneller, schliesslich normal. — Erheblich grössere Mengen müssen aufgewandt werden, um zu dem eben geschilderten Bilde neue Erscheinungen hinzuzufügen. Das Protokoll des 7. Versuches giebt darüber zum Teil Aufschluss. Auch bei diesem Tiere, dem nur ein Geringes weniger als die Tötungsgabe beigebracht war, trat die Giftwirkung anfangs in Form der lähmungsartigen Schwäche hervor, nach einiger Zeit aber wurde die Maus, die bis dahin langgestreckt ruhig dagelegen, von heftigen krampfigen Bewegungen heimgesucht; dabei war die Atmungszahl allerdings schon ziemlich bedeutend, etwa auf die Hälfte der Norm, herabgegangen. Krampfbewegungen derselben Art wurden in den nächsten Minuten mehrfach beobachtet, dann aber blieben dieselben aus, die Atmungsfrequenz nahm zu, die lähmungsartigen Erscheinungen wichen mehr und mehr, das Tier erholte sich wieder. Es ist schwer, die Entscheidung darüber zu

treffen, ob diese Krampfaffektion als direkte Wirkung des Giftes angesprochen werden muss, oder ob sie in Zusammenhang steht mit der Atmungsstörung. Mit Rücksicht auf die bei Benutzung der Tötungsdosis gemachten Beobachtungen möchte ich freilich glauben, dass wir es mit direkter Giftwirkung zu thun haben; blieb doch bei einzelnen der ersten sechs Versuche gar kein Zweifel darüber, dass zwischen den beobachteten Krampfaffektionen bezüglich deren Ursache Unterschiede zu machen seien. Der 1. Krampfanfall erfolgte doch immer bei noch ziemlich lebhaft fortbestehender Atmung, der Art, dass der ganze Körper daran teilnahm, die Tiere häufig geradezu in die Höhe geschnellt wurden. Erst später, häufig nach einer etwas längern völlig krampffreien Pause, stellten sich bei dem sonst ganz gelähmt daliegenden Tiere, dessen Atmung nur noch ganz selten und unter Maulaufreissen erfolgte, andersartige Zuckungen ein; diese waren meist auf die Extremitäten beschränkt, betrafen seltener den ganzen Körper, und oft konnte von ihnen deutlich nachgewiesen werden, dass sie zeitlich mit der Atmung in Zusammenhang standen. Während dieser Periode der Giftwirkung wurde ferner vereinzelt Speicheln und auch Thränenfluss beobachtet.

Mit Rücksicht auf die chemische Verwandtschaft zwischen Stilbazolin und Coniin erscheint ein Vergleich der beiden Substanzen in physiologischer Beziehung notwendig. H. Martens hat in diesem Jahre im hiesigen Institut die Erscheinungen nach Coniinvergiftung an Mäusen festgestellt. Aus dessen Darstellung geht hervor, dass das Coniin in kleinsten, noch wirksamen Gaben Unruhe und Schreckhaftigkeit der Tiere bewirkt; grössere Gaben rufen ausserdem zeitweilig krampfiges Zittern, besonders des Hinterkörpers, bei lebhafter Atmung hervor; erst bei noch weiterer Erhöhung der Dosis gesellen sich Lähmungserscheinungen zu den krampfigen hinzu, und endlich tritt starkes Herabgehen der Atmungszahl ein, das zu dyspnoischen Krämpfen führt.

Beim Coniin überwiegt demnach die krampferregende Wirkung, beim Stilbazolin dagegen tritt die lähmende in den Vordergrund; erst sehr hohe Gaben desselben rufen Krämpfe hervor, die noch als direkte Giftwirkung anzusehen sind, und die dann auch abgelöst werden von dyspnoischen.

2. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Gabe in mg	Bemerkungen.
24	335	23,4	69,85	Erbrechen nach 4 m, Lähmung, Krampf, Tod nach 17½ m.
25	356	22,25	62,50	4 m, 3 mal in 5 m, Lähmung, Krampf, Tod nach 35 m.
26	332	19,1	57,53	» 5½ m, 5 mal in 2 m, Lähmung, Krampf, Tod nach 31 m.
27	326	18	55,21	5½ m, 4 mal in 9 m, Lähmung, Krampf; später wieder Erbrechen.
28	328	18	54,88	» » 3½ m, 6 mal in 4¾ m, Lähmung, Krampf, Tod nach 48¼ m.
29	365	19,15	52,47	» » 5 m, 4 mal in 6¼ m, Lähmung, Krampf, Tod nach 42 m.
30	338	17,5	51,78	» 4½ m, 4 mal in 3½ m, Lähmung, Krampf.
31	385	19,25	50	» » 5 m, 4 mal in 6½ m, Lähmung, Krampf; später wieder Erbrechen.
32	331	15,7	47,43	» 4 m, 8 mal in 9½ m, Lähmung, Krampf; später wieder Erbrechen.
33	283	12,7	44,88	» » 4½ m, 11 mal in 76½ m.
34	334	14,2	42,51	100 m, Schwäche.
35	360	14,4	40	4 m, 16 mal in 27½ m.
36	379	14,25	37,60	» 4½ m, 18 » » 81½ m.
37	322	11,3	35,01	» 8½ m, 4 » » 11 m.
38	349	10,5	30,09	7 m, 9 » » 63 m.
39	344	8,6	25	» 4½ m, 14 » » 145 m.
40	361	7,2	19,95	» 14 m, 8 » » 100 m.
41	328	5,8	17,69	» » 16½ m, 2 » » 14½ m.
42	306	5	16,34	» » 11½ m, 12 » » 75½ m.
43	310	4,7	15,16	Keine Wirkung.
44	285	3	10,53	» »

24. Versuch.

335 g schwere Taube.

9h 40m: Einspritzung von 23,4 mg Stilbazolinsalz.

43½m: 14 Atmungen in 15 Sec.

9h 44m: Erbrechen.

45¼m: Steht breitbeinig, geht dann unruhig mit steifen Beinen umher.

46m: Tritt mit den Beinen nach hinten aus.

48m: Die Beine werden jetzt krampfig steif nach hinten gestreckt; infolgedessen fällt das Tier unter heftigem Flügelschlagen auf die Brust.

49½m: 11 Atmungen in 15 Sec.

50m: Der Kopf wird ruckweise für kürzere Zeit zurückgebeugt.

54m: 12 Atmungen in 15 Sec. Kopf rückwärts gebeugt, aber etwas zur Seite geneigt. Die Atmung erfolgt unter weitem Öffnen des Schnabels. Die Beine, noch immer nach hinten gestreckt, können in den Gelenken bewegt werden.

56m: 8 Atmungen in 15 Sec. Von jetzt an erfolgen gleichzeitig mit der Atmung anfangs schwächere, dann stärkere krampfige Bewegungen (Flügelschlagen, Zuckungen des Kopfes etc.), sodass das Tier in die Höhe fliegt. Die Krämpfe nehmen zunächst an Stärke zu, dann wieder ab bis zum Tode, der ganz plötzlich durch Atmungsstillstand erfolgt:

57½m:

25. Versuch.

356 g schwere Taube.

10h 43m: Einspritzung von 22,25 mg Stilbazolinsalz.

45½m: 17½ Atmungen in 15 Sec.

47, 48, 49 m: Jedesmal Erbrechen.

52½m: 14 Atmungen in 15 Sec.

56m: Grosse Unsicherheit beim Stehen und Gehen; geht sehr steif.

59m: Fällt auf die Brust; erhebt sich wieder.

11h 0m: Fällt abermals auf die Brust, weil die Beine krampfig steif nach hinten gestreckt werden; kann nicht mehr stehen.

5½m: 14 Atmungen in 15 Sec. Schnabel dauernd geöffnet.

14½m: 10 Atmungen in 15 Sec. mit weitem Schnabelöffnen. Kopf hängt zur Seite; hin und wieder schwaches Zucken des Kopfes.

11h 15¾m: Stärkere allgemeine Zuckungen.
16½m: 6 Atmungen in 15 Sec.
17m: Stärkerer Krampf.
18m: Stärkere Zuckungen in den verschiedensten Teilen des Körpers und Tod.

26. Versuch.

322 g schwere Taube.

9h 29½m: Einspritzung von 19,1 mg Stilbazolinsalz.
32m: 13 Atmungen in 15 Sec. — Die Haltung des Kopfes und Halses ändert sich von jetzt an gegenüber der normalen Haltung dahin, dass die Halswirbelsäule stärker und stärker vorgewölbt wird.
34½, 35, 35½, 36, 36½m: Jedesmal Erbrechen.
37m: 9 Atmungen in 15 Sec.
42½m: Geht steif und unsicher.
51m: Fällt auf die Brust; Beine nicht krampfig. Bleibt ruhig im Korbe mit etwas ausgebreiteten Flügeln liegen.
53m: 12 Atmungen in 15 Sec.
54m: 9 Atmungen in 15 Sec. Wiederholt Flügelschlagen. Atmet mit geöffnetem Schnabel.
57¾m: 9 Atmungen in 15 Sec.
10h 0m: Kopf sinkt nach vorn herab.
½m: Tod.

27. Versuch.

326 g schwere Taube.

9h 39m: Einspritzung von 18 mg Stilbazolinsalz.
42m: 9 Atmungen in 15 Sec.
44½, 45, 45½, 53½m: Jedesmal Erbrechen.
58m: 7 Atmungen in 15 Sec.
10h 5m: Das Tier ist in sich gesunken; geht etwas steif; Kopf stark zurückgeschlagen.
7½m: Fällt auf die Brust; Beine nicht nach hinten gestreckt.
13½m: 9 Atmungen in 15 Sec.
15m: Kopf noch immer nach rückwärts gebogen, neigt dabei etwas zur Seite.
17m: Schwaches Flügelschlagen (krampfig?).
21½m: 11 Atmungen in 15 Sec. Von Zeit zu Zeit schwache Zuckungen des Kopfes und der Flügel.

10h 27m: 12 Atmungen in 15 Sec. Wiederholt stärkeres Flügelschlagen. Kopf sinkt mehr zur Seite. — In der nächsten Zeit wiederholt sich das Flügelschlagen bei ziemlich frequenter Atmung öfters.

47½m: 11 Atmungen in 15 Sec. In ziemlich kurzen Zwischenräumen jetzt entschieden krampfiges Zucken des Kopfes, der Flügel und des Schwanzes. Beine nicht krampfig.

56½m: 11 Atmungen in 15 Sec.

58m: Der Kopf wird wieder hochgehalten. Das Tier setzt sich jetzt.

11h 1½m: 8 Atmungen in 15 Sec.

7m: Steht wieder.

9m: 7 Atmungen in 15 Sec.

26¾m: Erbrechen.

59m: 6 Atmungen in 15 Sec.

31. Versuch.

385 g schwere Taube.

10h 2m: Einspritzung von 19,25 mg Stilbazolinsalz.

4½m: 13 Atmungen in 15 Sec.

6m: Der Kopf wird zeitweise stark zurückgeschlagen.

7, 8¾, 11, 13½m: Jedesmal Erbrechen.

16½m: Sehr unruhig. Kopf hin und wieder ruckweise zurückgebeugt.

22½m: 13 Atmungen in 15 Sec.

39½m: 11 Atmungen in 15 Sec. Steht unsicher, schwankt zuweilen.

49m: 12 Atmungen in 15 Sec. Das Tier sinkt zuweilen vollkommen zusammen, fällt dann auf die Brust und bleibt so liegen.

53½m: Kann nicht mehr stehen, ruht auf der Brust und den Flügeln.

55½m: Das Tier stützt sich jetzt auf den Schwanz; der Kopf sinkt herab.

58½m: Kopf wird plötzlich krampfartig in den Nacken zurückgeschlagen.

11h 4m: 11 Atmungen in 15 Sec. Inzwischen wiederholt erfolgloses Bemühen, sich zu erheben.

11h 13m: 10 Atmungen in 15 Sec.
22½m: Kann wieder stehen. Kopfzittern tritt hin und wieder stark hervor.
30½m: 11 Atmungen in 15 Sec. Wieder intensives Kopfzittern; Kopf stark in den Nacken gebeugt.
54½m: 9 Atmungen in 15 Sec.
12h 29½m: Wieder Erbrechen. Erholt sich wieder.

32. Versuch.

331 g schwere Taube.

10h 55m: Einspritzung von 15,7 mg Stilbazolinsalz.
57m: 11½ Atmungen in 15 Sec.
59, 59½, 11h½, 2, 5, 6, 8, 8½m: Jedesmal Erbrechen.
10m: 7 Atmungen in 15 Sec. Halswirbelsäule stark vorgewölbt.
19m: 5 Atmungen in 15 Sec. Steht unsicher.
24½m: 5 Atmungen in 15 Sec. Fortwährender Wechsel zwischen Sichhinsetzen und Sicherheben; Turzeln, Wanken. Kopf zeitweilig zurückgebeugt.
25½m: 5 Atmungen in 15 Sec. Fällt auf die Brust, erhebt sich sofort wieder.
28½m: Fällt wieder nieder unter Flügelschlagen.
32m: Kann noch nicht wieder stehen.
41½m: 6 Atmungen in 15 Sec. Derselbe Zustand. Kopf sinkt etwas zur Seite, wird dann wieder stark zurückgebeugt.
57m: 7 Atmungen in 15 Sec. Bleibt wankend für ganz kurze Zeit stehen.
12h 18m: Steht noch immer sehr unsicher für kurze Zeit; stützt sich dann.
38m: Steht wieder, geht nur unsicher und wankend. 5 Atmungen in 15 Sec.
1h 11½m: Wieder Erbrechen.

36. Versuch.

379 g schwere Taube.

10h 18m: Einspritzung von 14,25 mg Stilbazolinsalz.
21m: 12 Atmungen in 15 Sec.
22½, 23, 24, 25, 26½, 28, 29, 30½, 31½, 33, 34, 37m: Jedesmal Erbrechen.

10h 56m: 8 Atmungen in 15 Sec.
11h 19, 19¼, 21, 41, 43½, 44m: Jedesmal Erbrechen.

Auch hier seien zunächst die durch das Stilbazolin bei den Tauben hervorgerufenen Erscheinungen geschildert. Kleine Gaben bleiben völlig wirkungslos; erst ca. ⅓ (31,1%) der Tötungsgabe veranlasst die vergifteten Tiere zu typischen Brechbewegungen, die zum 1. Mal nach knapp einer Viertelstunde ausgelöst werden und sich in der Folgezeit mehrfach wiederholen. — Geht man mit der Giftmenge nach und nach in die Höhe, so bleibt zunächst Erbrechen das einzige Symptom; die Zahl der beobachteten Brechanfälle nimmt wohl mit der Grösse der Gabe etwas zu, doch ist, wie aus Tabelle 2 deutlich ersichtbar, der Zusammenhang zwischen der Giftgrösse und der Zahl der Brechanfälle nicht deutlich zu erkennen, vielleicht deshalb, weil individuelle Verhältnisse im Spiele waren. — Ganz erheblich musste die Giftmenge gesteigert werden, um, von dem Erbrechen abgesehen, andere Erscheinungen an den Tieren hervortreten zu lassen. Die Menge von 81% der Tötungsdosis, die dem Tiere des 34. Versuches beigebracht worden war, bedingte bald nach der Vergiftung grosse Unsicherheit in der Haltung, Schwanken des Körpers beim Stehen und Gehen und grössere Unruhe. Diese Zeichen einer eingetretenen Schwäche wurden deutlicher, unverkennbar, als die Gabe auf 90½% erhöht wurde; wie aus dem oben mitgeteilten Protokollauszuge des 32. Versuchs ersichtlich, stellten sich, nachdem mehrfach Erbrechen vorausgegangen war, intensive Erscheinungen der Lähmung ein. Offenbar konnte das Tier nur noch mit grösster Mühe sich aufrecht erhalten und wurde deshalb veranlasst, seine Haltung fortwährend zu wechseln etc. Die Wirkung nahm dann derart zu, dass die Taube auf der Brust liegen blieb und zunächst für längere Zeit nicht imstande war, zu stehen oder zu gehen. — Schon vor Beginn dieser Wirkung war eine andere Erscheinung bei diesem Tier, sowie bei allen andern, die noch höhere Gaben erhalten hatten, hervorgetreten: eine eigentümliche Haltung der Halswirbelsäule, die schon während der typischen Brechanfälle mehr und mehr eine starke Vorwärtsbeugung (convexe Krümmung nach vorn) erkennen liess. Dieser Erscheinung folgte meist eine, zunächst ruckweise vor sich gehende, dann dauernd bleibende Rückwärtsbeugung des Kopfes. Sie beruhte höchst wahrscheinlich auf einer schwachen krampfigen Affection der betreffen-

den Muskulatur. Auch bei dem später auf der Brust ruhenden Tiere ist diese Kopfhaltung zunächst noch deutlich vorhanden, doch erleidet sie bald infolge der eintretenden Schwäche eine Änderung insofern, als nunmehr der Kopf seitlich sich neigt. — Betont sei hier noch, dass während der bestehenden Schwäche rsp. Lähmung Brechbewegungen nicht hervortraten, sich aber wieder einstellten, wenn die Taube ihre normale Haltung zurückgewonnen hatte. Nur einmal, bei dem Tiere des 31. Versuches, gesellte sich zu den eben geschilderten Erscheinungen noch Kopfzittern hinzu. — Wurde die Gabe auf fast die Tötungsdosis erhöht (30. Versuch mit 98,68 %), dann stellten sich bei dem stark geschwächten, auf der Brust liegenden Tier Zuckungen (Flügelschlagen etc.) ein, Erscheinungen, die im Laufe einer Stunde wiederholt beobachtet wurden, und die zunächst jedenfalls unabhängig waren von der Atmung des Tieres. — Starke Zuckungen des ganzen Körpers, heftiges Flügelschlagen wurde dann öfters beobachtet bei den Tieren, die die Tötungsdosis rsp. eine grössere Menge erhalten hatten. Auch hier konnte festgestellt werden, dass diese Bewegungen zunächst noch eintraten, während die Atmung ganz unbehindert und recht lebhaft (12—13 in 15 Sec.) vor sich ging. Später freilich änderte sich das Bild dann insofern, als der Kopf, der bis dahin stark in den Nacken zurückgeschlagen gehalten wurde, mehr und mehr zur Seite fiel und schlaff herabhing, ferner die Atmung unter Öffnen des Schnabels erfolgte und gegen die Zeit vorher wesentlich verlangsamt war; plötzlich stellten sich dann starke Zuckungen ein in den verschiedensten Muskelgebieten, besonders den stark entwickelten Brustmuskeln, und der Tod erfolgte, obwohl kurz vorher noch 7—8 Atemzüge in 15 Sec. gezählt werden konnten. — Das Tier des 27. Versuches starb nicht, obwohl es eine geringe Menge über die Tötungsgabe erhalten hatte. Der Protokollauszug über diesen Versuch ist oben genauer von mir mitgeteilt, weil aus ihm deutlich zu erkennen, dass bei dem auf der Brust ruhenden Tiere trotz über die Norm erhöhter Atmungsthätigkeit die Zuckungen sich einstellten; wir müssen daraus schliessen, dass diese Erscheinungen krampfiger Art eine direkte Giftwirkung sind, hervortretend unabhängig von der Atmungsstörung. — Unsere Versuche haben ferner ergeben, dass mit der Erhöhung der Giftgabe über die Tötungsdosis noch Symptome hervorgerufen werden können, die für die Beurteilung coniinartig wirkender Substanzen von Wichtigkeit sind. Die Tauben des 24.

und 25. Versuches, die 19 und mehr Prozent über die letale Dosis erhalten hatten, kamen nämlich dadurch zu Fall, dass die Beine plötzlich krampfig steif wurden, eine Erscheinung, die bei andern Giften dieser Gruppe häufiger und nach Dosen gesehen wurde, die weit unter der letalen liegen.

Überblickt man dies Alles, so kommt man zu der Überzeugung, dass das Stilbazolin erregende und lähmende Wirkungen besitzt, von denen — vom Erbrechen abgesehen — die lähmenden entschieden stärker hervortreten, als die krampferzeugenden.

An dieser Stelle habe ich zunächst einen Vergleich qualitativer Art zwischen der Wirkung des Stilbazolin und der des Coniin vorzunehmen. Beim obigen Vergleich der beiden Gifte (S. 9) wurde festgestellt, dass beim Coniin zuerst erregende Wirkung vorhanden war und dann bei höheren Gaben lähmende sich hinzugesellte, während das Stilbazolin sich grade umgekehrt verhielt. Hier bei den Taubenversuchen ergiebt sich jedoch eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung zwischen den beiden Substanzen.

Wie in der erwähnten Arbeit von Martens näher mitgeteilt, war die Wirkung des Coniin auf Tauben folgender Art: Kleine Gaben lösten Brechanfälle aus; nach grössern traten Zeichen der Schwäche hinzu: Unsicherheit der Bewegungen, Taumeln, Umfallen und Wiedererheben; weitere Erhöhung der Gabe brachte krampfartige Affectionen, besonders Beinkrampf, endlich Lähmung mit dyspnoischen Krämpfen.

Die Vergiftung mit Coniin verläuft somit bei den Tauben viel ähnlicher der Vergiftung mit Stilbazolin, als wie bei den Mäusen; doch lässt sich auch aus den Taubenversuchen entnehmen, dass dem Coniin eine stärkere krampferregende Wirkung innewohnt als dem Stilbazolin: einmal trat beim Coniin das Erbrechen auch im Stadium der Schwäche und Lähmung auf und unterbrach dasselbe von Zeit zu Zeit, ferner waren beim Coniin die Krämpfe heftiger, da öfters lebhaftes Muskelschwirren vorhanden war, endlich trat der Beinkrampf beim Stilbazolin erst nach überletalen Gaben auf, beim Coniin dagegen als erste der krampfigen Erscheinungen überhaupt.

Um auch *quantitativ* den Vergleich zwischen Stilbazolin und Coniin durchzuführen, seien zunächst hier die wichtigsten Ergebnisse tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle 3.

		Coniin.	Stilbazolin.	
Maus.	Tötungsgabe	75,05 mg ‰ = 100	96,14 mg ‰ = 100	wie 100 : 128,1
	Krampf	50	99,4	
	Lähmung	66,9	54,9	
Taube.	Tötungsgabe	40,28 mg ‰ = 100	52,47 mg ‰ = 100	wie 100 : 130,25
	Beinkrampf	83,8	119,1	
	Krampfig	83,8	90,5	
	Lähmung	68	81	
	Erbrechen	49,5	31,1	

Betrachten wir zuerst das durch die Versuche an Mäusen Festgestellte. Schon die Hälfte der Tötungsgabe des Coniin bedingte bei den Tieren krampfige Affectionen, zu denen sich dann mit Steigerung der Gabe, schon von $^2/_3$ jener Dosis an, Zeichen der Lähmung mehr und mehr hinzugesellten, derart, dass schliesslich das Tier durch Atmungslähmung zu Grunde ging. Anders bei dem Stilbazolin. Bei Versuchen mit dieser Substanz traten zuerst lähmungsartige Wirkungen hervor, und zwar bei Gaben, die die halbe letale Dosis nur um ein Geringes überschritten. Von dem Prozentwert 55 in die Höhe gehend erhält man wesentlich veränderte Wirkung erst, wenn man fast die Tötungsdosis erreicht hat. Erst diese Gaben fügen zur Lähmung Krämpfe hinzu, und zwar sowohl direkte, als später solche, die von der Atmungsstörung abhängen.

Komplizierter scheinen die Verhältnisse bei der Taube zu liegen. Bei diesem Tiere bedingen kleinste Gaben der Gifte zunächst nur die gleiche Wirkung, nämlich Erbrechen; jedoch ist die Empfindlichkeit dieser Tierart inbezug auf das einzelne Gift verschieden gross, da erst ca. 50 % von dem Coniin, schon 31 % von dem Stilbazolin zu der Auslösung des typischen Brechaktes Anlass geben. Diese Verhältnisse ändern sich wesentlich, sobald wir die andern Wirkungen in Betracht ziehen. Lähmungsartige

Schwäche trat bei den Coniintieren schon nach 68 %, in den Stilbazolinversuchen erst nach 81 % zu dem Erbrechen hinzu; krampfige Affectionen wurden schon durch ca. 84 % des Coniin bedingt, während erst 90,5 % vom Stilbazolin Zuckungen, Flügelschlagen etc. veranlassten. Der recht charakteristische Beinkrampf, der zum Fall des Tieres führt, wurde beim Coniin immer beobachtet, sobald die Gabe überhaupt krampfige Erscheinungen hervorrief, beim Stilbazolin dagegen erst durch Überdosen, d. h. durch Gaben, die die Tötungsgabe um ein Beträchtliches überschritten; bezüglich dieses Symptomes ist demnach die Taube für die Stilbazolinwirkung weniger empfindlich als für die Coniinwirkung.

Endlich sind hinsichtlich der **Tötungsgaben** die Gifte noch zu vergleichen, indem wir selbstverständlich dabei zu Grunde legen die für die Körpergewichtseinheit berechneten relativen Giftwerte, die ebenfalls in Tabelle 3 aufgenommen wurden. Wir sehen, dass sowohl die Maus, wie die Taube zur Tötung von dem Stilbazolin eine grössere Gabe nötig hat als vom Coniin. Die Rechnung, deren Ergebnisse ebenfalls in der Tabelle aufgeführt sind, ergiebt, dass die Tötungsgabe des Stilbazolin die des Coniin überragt, bei der Maus um 28,1 %, bei der Taube um 30¼ %; somit muss für beide Tierarten die Gabe um fast genau gleich viel erhöht werden, um von der Coniin- zur Stilbazolindosis zu gelangen. Diese Übereinstimmung des wichtigsten Ergebnisses der Versuche darf wohl dahin gedeutet werden, dass die eigentliche Todesursache für beide Gifte gleich ist, beruhend in der lähmenden Wirkung auf die Atmung.

Wie im Eingang der Arbeit bereits erwähnt, ist das Coniin als methyliertes, das Stilbazolin als phenyliertes α-Äthyl-Piperidin anzusprechen. In welcher Weise, so wird man wohl zum Schluss der Auseindersetzung fragen dürfen, ist denn die Wirkung der Substanz beeinflusst worden dadurch, dass die kleine Methylgruppe durch den geschlossenen Benzolkern vertreten wird? Die vorstehenden Erörterungen lassen keinen Zweifel darüber, dass durch den Eintritt des ***aromatischen*** Kernes die **lähmenden** Eigenschaften, die dem Methylderivat, dem Coniin, ja auch nicht ganz abgehen, in sehr erheblichem Maasse **verstärkt**

sind, die **krampferregenden** dagegen, man möchte fast sagen bis auf ein Minimum, **herabgedrückt** sind.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Falck, spreche ich für die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aus.

Lebenslauf.

Ich, Hans Hermann Friedrich Rahlff, Sohn des Landmannes Nicolaus Rahlff, bin geboren am 30. Dezember 1867 zu Neuhof auf der Insel Fehmarn. Zunächst besuchte ich die Volksschule meiner Heimat, dann das Gymnasium in Plön von der Quinta an; das Zeugnis der Reife erhielt ich Ostern 1887. Darauf studierte ich in Leipzig und Strassburg $^3/_4$ Jahr Theologie, dann Medizin und zwar in Strassburg, Berlin und Kiel. Sommer 1889 diente ich beim 3. Bataillon des Infanterie-Regiments »Herzog von Holstein« in Kiel. Die medizinische Vorprüfung bestand ich in Kiel Ostern 1890, das Staatsexamen Winter 1892/93, das Rigorosum am 29. April 1893.